



(51) Int. Cl.⁵: C03C 4/00
 C03C 10/02
 C03C 3/062
 A61L 27/00
 A61F 2/28
 A61F 2/30

DEUTSCHES PATENTAMT

(21) Aktenzeichen:

DDC03C/334 524 1

(22) Anmeldetag:

13.11.89

(41) Aufgebot zur
Akteneinsicht:

07.05.92

(43) Veröff.-tag
der Offenlegungsschrift:

03.11.94

(30) Unionspriorität:

-

(71) Anmelder bzw. Rechtsnachfolger:

BIOVISION GmbH Entwicklung, Herstellung und Vertrieb von Biomaterialien, Am Vogelherd 1,
 98693 Ilmenau, DE; Universität Leipzig, Augustusplatz 11, 04109 Leipzig, DE;
 Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, DE

(72) Erfinder:

Berger, Georg. Dr. sc. techn., 13127 Berlin, DE; Sauer, Renate, Dipl.-Chem., 13086 Berlin, DE;
 Steinborn, Gabriele, Dipl.-Chem., 13187 Berlin, DE; Knöfler, Wolfrann, Dr. med., 04275 Leipzig,
 DE; Graf, Hans-Ludwig, Dr. med., 04347 Leipzig, DE; Thieme, Volker, Doz. Dr. Dr. sc. med., 07747
 Jena, DE; Dressel, Horst, Dipl.-Ing., 98693 Ilmenau, DE; Günther, Olaf, Dipl.-Chem., 98693
 Ilmenau, DE

(54) Glasiges oder glasig-kristallines Material mit schneller Löslichkeit und Verfahren zu seiner Herstellung

(55) Glas; Material, glaskristallines; Löslichkeit; Glaskeramik; Rhenanit; Implantat; Knochenersatzmaterial;
 Bindegewebsinduktion; Düngemittel; Futtermittel; Subkutanimplantat

(57) Die Erfindung betrifft ein glasiges oder glaskristallines Material mit schneller Löslichkeit, das vor dem Brennen folgende Zusammensetzung (Masseteile in %) aufweist: 20–55 CaO, 5–25 Na₂O, 0,01–15 K₂O, 0–15 MgO, 30–50 P₂O₅, 0–15 SiO₂, 0–40 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄. Das neue Material kann je nach Abkühlbedingungen glasig oder glasig-kristallin erhalten werden. Es weist als spontan kristallisierte Glaskeramik die Phase Rhenanit, Phase „A“, Phase „X“ und/oder deren Mischkristalle auf. Das Material ist sowohl bioaktiv als auch biokompatibel und besitzt kurze Lösungszeiten. Es kann als Implantat zum temporären Knochenersatz bis zur Nachbildung körpereigenen Materials stufenlos auch mit anderen Materialien eingesetzt werden sowie als Düng- und Futtermittel.

Patentansprüche:

1. Glasiges oder glasig-kristallines Material mit schneller Löslichkeit, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemenge vor dem Brennen des Materials folgende chemische Zusammensetzung (in Masseanteile in % und auf Oxidbasis berechnet) aufweist
20–55 % CaO
5–25 % Na₂O
0,01–15 % K₂O
0–15 % MgO
30–50 % P₂O₅
0–15 % SiO₂
0–40 % Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.
2. Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es besteht aus
20–55 % CaO, vorzugsweise 21–50, insbesondere 23–50
5–25 % Na₂O, vorzugsweise 5–20, insbesondere 6–20
0,1–15 % K₂O, vorzugsweise 0,1–14, insbesondere 2–14
0,1–15 % MgO, vorzugsweise 0,1–12, insbesondere 0,5–10
30–50 % P₂O₅, vorzugsweise 32–48, insbesondere 35–48
0,1–15 % SiO₂, vorzugsweise 2–15, insbesondere 3–15
0,1–35 % Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–20, insbesondere 0,1–15.
3. Material nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es besteht aus
22–50 % CaO; 6–12 % Na₂O; 3–14 % K₂O; 2–8 % MgO; 37–43 % P₂O₅; 0,5–10 % SiO₂ und 0,5–20 % Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.
4. Material nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es bei einer Temperatur im Bereich von 1200 bis 1550 °C in eine gießfähige Schmelze übergeführt werden kann.
5. Material nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Schmelze infolge einer Abkühltechnik, die eine Abkühlgeschwindigkeit von größer etwa $5 \cdot 10^2$ °C pro Minute erlaubt, in den glasigen Zustand bei Raumtemperatur übergeführt werden kann.
6. Material nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Schmelze bei Abkühlung unter normaler Abkühlgeschwindigkeit bzw. unter einer Abkühlgeschwindigkeit, die langsamer als etwa 35 °C pro Minute erfolgt, spontan kristallisiert.
7. Material nach Anspruch 1 bis 4 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß die spontan kristallisierte Glaskeramik als kristalline Hauptbestandteile mindestens eine der Phasen des Rhenanits, Mischkristalle des Rhenanits, die Phase „A“, Mischkristalle der Phase „A“, die Phase „X“ und/oder Mischkristalle der Phase „X“, enthält.
8. Material nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich Glaserit und/oder kristallines Kaliumsulfat enthält.
9. Materialien nach Anspruch 1 bis 4 und 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als kristalline Hauptbestandteile Rhenanit bzw. Mischkristalle des Rhenanits vorliegen, die folgende chemische Zusammensetzung aufweisen (in Masseanteile in % und auf Oxidbasis berechnet):
30–40 % CaO; 15–20 % Na₂O; 0–1 % K₂O, vorzugsweise 0,01–0,1%; 0–5 % MgO, vorzugsweise 0,1–5%; 40–55 % P₂O₅; 0–15 % SiO₂, vorzugsweise 0,1–8,0%; 0–30 % Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–25%.
10. Material nach Anspruch 1 bis 4 und 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als kristalline Hauptbestandteile die Phase „A“ bzw. Mischkristalle der Phase „A“ vorliegen, die folgende chemische Zusammensetzung aufweisen:
40–50 % CaO; 8–20 % Na₂O; 0–1 % K₂O, vorzugsweise 0,1–1%; 0–5 % MgO, vorzugsweise 0,1–5%; 40–50 % P₂O₅; 3–20 % SiO₂; 0–30 % Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1 bis 25%.
11. Material nach Anspruch 1 bis 4 und 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als kristalline Hauptbestandteile die Phasen „X“ bzw. Mischkristalle der Phase „X“ vorliegen, die folgende chemische Zusammensetzung aufweisen:
22–45 % CaO; 8–20 % Na₂O; 0–14 % K₂O, vorzugsweise 0,1–14%; 0–15 % MgO, vorzugsweise 0,1–15%; 30 bis 55 % P₂O₅; 0–15 % SiO₂, vorzugsweise 0,1 bis 15%; 0–40 % Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–35%.
12. Material nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das glasige oder glaskristalline Material biokompatibel ist.
13. Material nach Anspruch 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es bioaktiv im Sinne einer direkten Knochenanlagerung ist bzw. unter ständiger Lösen die Bildung neuen Knochengewebes ermöglicht.

14. Material nach Anspruch 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß im Gemisch mit alpha-Tricalciumphosphat und/oder Hydroxylapatit vorliegt.
15. Material nach Anspruch 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß es als Granulat von Körnungen im Bereich von 63 bis 5000 Mikrometer vorliegt.
16. Verfahren zur Herstellung eines glasigen oder glaskristallinen Materials mit schneller Löslichkeit, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemenge, bestehend aus (in Masseanteile in % und auf Oxidbasis berechnet)
20 bis 55% CaO; 5 bis 25% Na₂O; 0 bis 15% K₂O; 0 bis 15% MgO; 30 bis 50% P₂O₅; 0 bis 15% SiO₂; 0 bis 40% Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄
mindestens 10 Minuten bei einer Temperatur von 1200 bis 1580°C schmilzt und die Schmelze abkühlt.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemenge besteht aus
20–55 % CaO, vorzugsweise 21–50, insbesondere 23–50
5–25 % Na₂O, vorzugsweise 5–20, insbesondere 6–20
0,1–15 % K₂O, vorzugsweise 0,1–14, insbesondere 2–14
0,1–15 % MgO, vorzugsweise 0,1–12, insbesondere 0,5–10
30–50 % P₂O₅, vorzugsweise 32–48, insbesondere 35–48
0,1–15 % SiO₂, vorzugsweise 2–15, insbesondere 3–15
0,1–35 % Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–20, insbesondere 0,1–15.
18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemenge besteht aus
22–50% CaO; 6–12% Na₂O; 3–14% K₂O; 2–8% MgO; 37–43% P₂O₅; 0,5–10% SiO₂; und
0,5–20% Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.
19. Verfahren nach Anspruch 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Schmelze mit einer Geschwindigkeit kleiner als ca. 35 K pro Minute abkühlt, wobei das Material spontan kristallisiert.
20. Verfahren nach Anspruch 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß das spontan kristallisierte Material einem üblichen Temperungsprozeß unterzogen wird im Temperaturbereich von ca. 600 bis 1200°C in Abhängigkeit von der chemischen Zusammensetzung, um den kristallinen Anteil noch weiter zu erhöhen, wobei die Kristallphasen des Rhenanits, Mischkristalle des Rhenanits, der Phase „A“, Mischkristalle der Phase „A“, der Phase „X“ Mischkristalle der Phase „X“, Glaserit und/oder kristallines Kaliumsulfat in Erscheinung treten, in der Regel jedoch der Anteil der Hauptkristallphase weiter erhöht wird.
21. Verfahren nach Anspruch 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Schmelze mit einer Geschwindigkeit größer etwa $5 \cdot 10^2$ K pro Minute abkühlt und das Material infolge dessen glasig bei Raumtemperatur vorliegt.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß das P₂O₅ in Form von H₃PO₄ eingesetzt wird.
23. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß das abgekühlte Material durch Zerkleinern und Klassieren in eine Granulatform gebracht wird.
24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Granulat einer Behandlung mit destilliertem Wasser über einen Zeitraum von 0,1 bis 10 Stunden bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei ca. 80 bis 100°C, ausgesetzt wird, wenn der Gehalt an Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄ etwa gleich oder größer als 3 Masseanteile in % im Ausgangsgemenge beträgt.
25. Verwendung des Materials nach Anspruch 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man es als resorbierbares Knochenersatzmaterial einsetzt.
26. Verwendung des Materials nach Anspruch 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man es zur Bindegewebsinduktion einsetzt.
27. Verwendung des Materials nach Anspruch 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man es als Beschichtungsmaterial für Implantatformkörper für den Hartgewebeersatz, bestehend aus Metallen oder Legierungen und/oder Keramiken, vorzugsweise Al₂O₃-Keramiken, einsetzt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Herstellungsverfahren von Materialien, die definiert schnell löslich sind und in bezug auf ihre Anwendung keine toxischen Substanzen freisetzen. Sie können überall dort eingesetzt werden, wo definierte Lösungsgeschwindigkeiten in einem weiten Bereich notwendig sind, wie bei der Applikation als Knochensubstitut, Bindegewebesubstitut, bei der Bindegewebeinduktion, als Trägermaterial für anorganische Komponenten, wie z.B. Spurenelemente, bei Futterzusatz- bzw. Düngemitteln.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Materialien mit extrem schneller Löslichkeit sind an sich bekannt, wenn man natürlich vorkommende bzw. synthetisch erzeugte Salze in die Betrachtung einschließt. Dies gilt sowohl für den Bereich der Düng- und Futtermittel etc. als auch für das Anwendungsgebiet des Knochenersatzes. Jedoch wird durch die extrem schnelle Freisetzung aller Bestandteile häufig eine unphysiologische, ja teilweise toxische Konzentration („Überdüngung“) von an sich physiologischen Bestandteilen dadurch erzeugt. Ein weiterer Nachteil ist, daß demzufolge von diesen Stoffen keine Depotwirkung ausgeht. Dies gilt auch für die üblicherweise verwendeten Phosphat-, Superphosphat- und Triplesuperphosphat-Düngemittel. In der Knochen- bzw. Bindegewebesubstitution haben sich derart einfache Salze ebenfalls nicht bewährt. Um diesen Nachteil im angesprochenen medizinischen Fachbereich zu beheben, wurden sogenannte resorbierbare Knochenersatzmaterialien auf der Basis von Tricalciumphosphat oder Hydroxylapatit eingeführt, deren Resorptionsdauer in sehr vielen Anwendungsfällen nun wiederum zu lang ist.

Technische Lösungen für den Düngemittelbereich, die eine Depotwirkung für diese Anwendung einschließen, gründen sich auf Materialien, die sehr hohe Phosphatgehalte aufweisen und als Metaphosphat-Gläser einzzuordnen sind (vergl. hierzu: Knott, P., Glasses – Agricultural applications, Glastechn. Ber. 62 [1989] 1, 29–34; GB-F 2 099 702 A). Dies gilt ebenso für die Futtermittel, speziell jedoch für Materialien, die subkutan implantiert in der Tierproduktion angewendet werden können, obwohl in diesem Fall die löslichen Stoffe vorzugsweise als Trägermaterialien dienen, um Mängelscheinungen auszugleichen, und zwar besonders an Magnesium, Kupfer, Kobalt und/oder Selen.

Auch hier – wie im Falle der Düngemittel – ist der hohe Phosphatgehalt, bedingt durch die Wahl von Metaphosphat-Gläsern nachteilig (vergl. hierzu: Harenz, H., Phosphoreinsatz und Phosphorverluste im Bereich Landwirtschaft – Ernährung – Haushalt der DDR aus ökonomischer und ökologischer Sicht, Aus Arb. Plenum Kl. AdW DDR. – Berlin 14 [1989] 3., 25–43).

Auf dem Gebiet der bioaktiven Knochenersatzmaterialien werden, wie bereits erwähnt, resorbierbare Materialien nur aus dem Bereich der Calciumorthophosphate eingesetzt, wobei deren ursprünglich geringe Löslichkeit durch verschiedene chemische und mechanische Verfahren innerhalb bestimmter Grenzen variiert werden kann. (Vergl. hierzu auch: Bauer, G.; Hohenberger, G.: Ursachen des unterschiedlichen Verhaltens von bioaktiven Calciumphosphat-Keramiken im Organismus, cfi/Ber. DKG 66 [1989] 1/2, 23–27.)

Im EP 0 237 043 wird die Darstellung von calciumphosphathaltigen biokompatiblen Schichtkörpern beschrieben, wobei der Grundkörper eine Schicht aufweist, die eine höhere Calciumfreisetzung ermöglicht als der Grundkörper selbst. Andere Lösungen verweisen ausdrücklich auf die Ionen-Donator-Wirkung sowohl von Calciumionen als auch von Magnesium-, Natrium- und Kaliumionen. In DE 2 346 739 wird unter diesem Gesichtspunkt ein Sinterprodukt aus Apatit, Glas/Vitrokeram und Permutit zur Verwendung als Implantatmaterial beschrieben.

Die in DD 248 351 bzw. DE-OS 3 306 648 beschriebenen bioaktiven Materialien vom CaO-P₂O₅-SiO₂-Typ zeigen in granulierter Form eine stärkere Freisetzung von Calcium-, Natrium-, Kalium- und Magnesiumionen, jedoch werden dabei gleichzeitig auch größere Mengenanteile an Silicium freigesetzt, so daß eine Verwendung dieser Materialien nur in kompakter Form möglich ist. Bisher nicht entwickelt wurde ein Material mit definiert schneller Löslichkeit, das gerade jenen Bereich abdeckt, der auf der einen Seite eine Depotwirkung bei Düngemitteln und bei o. g. subkutaner Implantation bei der Tierproduktion garantiert und auf der anderen Seite die (noch) zu geringe Resorptionsfähigkeit bei Knochenersatzmaterialien überwinden hilft. Dieses Material sollte aus der Sicht der Düngemittel wie auch ebenso der Knochenersatzmaterialien etc. nicht zu hohe Phosphorgehalte aufweisen, wie es den Metaphosphat-Gläsern eigen ist. Dennoch sollte das Material gut schmelzbar und gießbar sein, was einen weiteren Vorteil insbesondere hinsichtlich der Verarbeitbarkeit und der Homogenität des Produktes darstellt.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, die geschilderten Nachteile des Standes der Technik zu überwinden.

Wesen der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Material bereitzustellen, das sowohl in als auch ex vivo definiert schnell löslich ist und sich gut schmelzen, vergießen und in Granulatform herstellen läßt.

Erfundungsgemäß wurde ein Material mit diesen Merkmalen entwickelt, das darüber hinaus noch weitere vorteilhafte Eigenschaften aufweist, die weiter unten näher beschrieben werden.

Schmilzt man Gemenge der Zusammensetzung von (Angaben in Masseteile in %):

22–45 CaO
8–20 Na₂O
0–14 K₂O, vorzugsweise 0,1–14;
0–15 MgO, vorzugsweise 0,1–15;
30–55 P₂O₅
0–15 SiO₂, vorzugsweise 0,1–15;
0–40 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–35

ein, vergießt oder frittet sie, so erhält man spontan kristallisierte Glaskeramiken, die überraschenderweise eine bislang in der ASTM-Kartei sowie in der einschlägigen Fachliteratur nicht ausgewiesene kristalline Phase enthalten, die im Rahmen dieser Beschreibung mit „X“ bezeichnet wird, bzw. man erhält Mischkristalle dieser Phase „X“.

Röntgendiffraktometrisch wird diese Phase „X“ bzw. werden Mischkristalle von dieser Phase in etwa durch folgende d-Werte und Intensitäten charakterisiert:

Zusammensetzung Beispiel c

d-Wert:	3,945	3,650	3,384	3,199	2,885	2,717	2,552	2,351	2,239	2,164	1,980	1,827	1,597	1,569	1,517
Intensitäten:	20	20	2	8	90	100	10	10	20	8	40	8	10	10	10

Zusammensetzung Beispiel a

d-Wert:	3,904	3,618	3,347	3,189	2,851	2,679	2,529	2,321	2,209	2,141	1,953	1,808	1,578	1,547	1,498
Intensitäten:	20	20	2	8	90	100	10	10	20	8	40	8	10	10	10

Zusammensetzung Beispiel d

d-Wert:	3,892	3,611	3,338	3,15	2,844	2,667	2,523	2,310	2,199	2,135	1,945	1,804	1,571	1,539	1,495
Intensitäten:	15	20	2	8	90	100	10	10	20	8	40	8	10	10	10

Zusammensetzung Beispiel b

d-Wert:	3,875	3,600	3,325	3,12	2,835	2,663	2,514	2,303	2,195	2,131	1,941	1,800	1,569	1,537	1,491
Intensitäten:	20	20	2	8	90	100	10	10	20	8	40	8	10	8	8

Diese kristalline Phase ist damit der in der Literatur als Phase „A“ bezeichneten Phase ähnlich (vergl. hierzu: Ando, J.; Matsuno, S.: Ca₃(PO₄)₂-CaNaPO₄ System, Bulletin, Chem. Soc. Japan 41 [1968] 342-347), von der sie sich jedoch durch erhebliche Linienverschiebungen und Intensitätsänderungen sowie durch das Fehlen einer starken Beugungslinie an der Netzebene (421) unterscheidet. Die Phase „A“ wurde von Ando als eine Überstruktur des hexagonalen Calciumnatriumorthophosphats beschrieben, wobei er sowohl die Hoch- als auch die Tieftemperaturform des CaNaPO₄ als alpha- bzw. beta-Rhenanit bezeichnet und die bloße Formulierung Rhenanit folglich beide Formen einschließt. Diesem Sprachgebrauch bzw. dieser Definition des Rhenanits schließen wir uns in der vorliegenden Beschreibung an.

Dem Strukturtyp von „A“ ist auch die Phase „X“ zuzuordnen, wobei allem Anschein nach bis über die Hälfte des Natriums durch Kalium ersetzt werden kann und auch Calcium teilweise durch Magnesium in dieser Struktur substituiert werden kann. Diese Substitutionen werden im allgemeinen, so auch hier, als Mischkristallbildung bezeichnet.

Die diese Phase enthaltenden Materialien zeigen nun auch die gewünschten Eigenschaften hinsichtlich einer definiert schnellen Löslichkeit, insbesondere im Hinblick auf die Knochensubstitution. In tierexperimentellen Studien wurde zudem überraschenderweise gefunden, daß ein bestimmter Teil dieser Stoffe wiederum die Bindegewebesbildung induziert.

Die neuen Materialien liegen im abgekühlten Zustand bei Raumtemperatur als Glas oder glaskristallines Material vor, können jedoch prinzipiell in den glaskristallinen Zustand überführt werden und weisen im wesentlichen an sich physiologische Bestandteile auf. Die Lösungsgeschwindigkeit der Materialien wird entsprechend der Anwendung in weiten Grenzen, wie weiter unten genau beschrieben, so eingestellt, daß keine toxischen Reaktionen bzw. Überkonzentrationen von jedweden Bestandteilen impliziert werden.

Eine Aufweitung des Schmelzbereiches führt über die Phase „X“ hinaus zur weiteren, an sich bekannten kristallinen Phasen. Es können zusätzlich oder jeweils für sich allein die Phase „A“ bzw. deren Mischkristalle, Rhenanit bzw. dessen Mischkristalle in dem erfindungsgemäß erzeugten Material vorhanden sein. Diese Zusammensetzungsvariationen eignen sich ebenso zur Applikation in den genannten Anwendungsgebieten im Sinne der Zielstellung, wie auch die Einbeziehung der an sich bekannten Isomorphiebeziehungen der Sulfate des Kaliums und Natriums. Dieses erweiterte Zusammensetzungsbereich erstreckt sich damit auf die bereits eingangs genannten Komponenten in ihren Masseanteilen in %:

20–55 CaO
5–25 Na₂O
0,01–15 K₂O
0–15 MgO
30–50 P₂O₅
0–15 SiO₂
0–40 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.

Eine weitere Erhöhung des Calciumorthophosphatanteils führt jedoch zu zunehmend schwereren bzw. nicht schmelzbaren und nicht gießbaren Materialien, die sich damit sowohl von ihrem Herstellungsverfahren als auch in ihren Eigenschaften (Löslichkeit) den bekannten Materialien nähern bzw. sich von den Erfindungszielen der vorliegenden Schrift entfernen. Besonders vorteilhafte Ausführungsformen liegen daher in den Konzentrationsbereichen (Masseanteile in %)

21–50 CaO, insbesondere 23–50
5–20 Na₂O, insbesondere 6–20
0,1–14 K₂O, insbesondere 2–14
0,1–12 MgO, insbesondere 0,5–10
32–48 P₂O₅, insbesondere 35–48
0,1–15 SiO₂, insbesondere 1–10
0,1–35 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, insbesondere 0,1–20.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Materials besteht aus

22–55 CaO, 6–12 Na₂O, 3–14 K₂O, 2–8 MgO, 37–43 P₂O₅, 0,5–10 SiO₂, 0,5–20 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.

Das erfindungsgemäße Material ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß es bei einer Temperatur im Bereich von 1200°C bis 1550°C in eine gießfähige Schmelze überführt werden kann. Weitere Kennzeichen des Materials bestehen darin, daß die Schmelze bei einer Abkühlgeschwindigkeit von größer als etwa 150°C pro Minute in den glasigen Zustand bei Raumtemperatur

überführt werden kann und daß die Schmelze bei Abkühlung unter normaler Abkühlgeschwindigkeit bzw. unter einer Abkühlgeschwindigkeit, die langsamer als etwa 35°C pro Minute erfolgt, spontan kristallisiert. Dabei bildet sich ein feinkristallines Gefüge aus.

Des weiteren wurde gefunden, daß spontan kristallisiertes Material gleicher chemischer Zusammensetzung wie das (unter extremen Abkühlbedingungen erhaltene) entsprechende Glas oder das aus dem Glas durch Temperung erzeugtes kristallines Material jeweils unterschiedliche Löslichkeit aufweisen. Es wurde weiterhin gefunden, daß die spontan kristallisierte Glaskeramik als kristalline Hauptbestandteile mindestens eine der Phasen des Rhenanits, Mischkristalle des Rhenanits, die Phase „A“, Mischkristalle der Phase „A“, die bereits oben genannte neue Phase „X“ und/oder Mischkristalle der Phase „X“ enthält. Das Material kann zusätzlich noch Glaserit und/oder kristallines Kaliumsulfat enthalten.

Wenn das Material als kristalline Hauptbestandteile Rhenanit bzw. Mischkristalle des Rhenanits enthält, so liegt die Zusammensetzung des Materials im Gemenge wie folgt vor (in Massanteile in % und auf Oxidbasis berechnet):

30–40 CaO; 15–20 Na₂O; 0–1 K₂O, vorzugsweise 0,01–0,1 K₂O; 0–5 MgO, vorzugsweise 0,1–5 MgO; 40–55 P₂O₅; 0–15 SiO₂, vorzugsweise 0,1–8 SiO₂; 0–30 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–25 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.

Unter „kristalliner Hauptbestandteil“ wird verstanden, daß der prozentuale Anteil der Komponente höher liegt als der Anteil anderer im Material vorhandener Komponenten.

Wenn das Material als kristalline Hauptbestandteile die Phase „A“ enthält, so liegt die Zusammensetzung des Materials im Gemenge wie folgt vor (in Massanteile in % und auf Oxidbasis berechnet):

40–50 CaO; 8–20 Na₂O; 0–1 K₂O, vorzugsweise 0,1–1 K₂O; 0,5 MgO, vorzugsweise 0,1–5 MgO; 40–50 P₂O₅; 3–20 SiO₂; 0–30 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–25 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.

Wenn das Material als kristalline Hauptbestandteile die Phase „X“ bzw. Mischkristalle der Phase „X“ enthält, so liegt die Zusammensetzung des Materials im Gemenge wie folgt vor (in Massanteile in % und auf Oxidbasis berechnet):

22–45 CaO; 8–20 Na₂O; 0–14 K₂O, vorzugsweise 0,1–14 K₂O; 0–15 MgO, vorzugsweise 0,1–15 MgO; 30–55 P₂O₅; 0–15 SiO₂, vorzugsweise 0,1–15 SiO₂; 0–40 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄, vorzugsweise 0,1–35 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄.

Ein besonderer Vorteil der Erfindung ist es, daß das Material biokompatibel ist, teilweise sogar bioaktiv im Sinne einer direkten Knochenanlagerung oder unter ständigem Lösen die Bildung neuen Knochengewebes ermöglicht. Es fördert andererseits auch die Bindegewebsbildung. Das Material kann beispielsweise als Granulat eingesetzt werden mit einer Körnung im Bereich von 63–500 µm.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines glasigen oder glasigkristallinen Materials mit schneller Löslichkeit, das darin besteht, daß man ein Gemenge, bestehend aus (in Massanteile in % und auf Oxidbasis berechnet):

20–55 CaO; 5–25 Na₂O; 0–15 K₂O; 0–15 MgO; 30–55 P₂O₅; 0–15 SiO₂; 0–40 Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄

mindestens 10 Minuten lang bei einer Temperatur von etwa 1200 bis 1580°C schmilzt und die Schmelze abkühlt. Bevorzugt einsetzbar sind die bereits weiter oben genannten bevorzugten Zusammensetzungen.

Wie bereits weiter oben dargestellt, kann die Abkühlung mit einer sehr hohen Abkühlgeschwindigkeit von wenigstens 150, besser jedoch 5*10²°C pro Minute erfolgen und dabei ein glasiges Material erhalten werden.

Doch der Hauptweg der Herstellung von erfindungsgemäß schnell löslichen Materialien besteht im Schmelzen mit nachfolgender spontaner Kristallisation. Daher sollen im weiteren alle Ausführungen vorzugsweise auf diesen Verfahrensweg ausgerichtet sein. Dabei wird die Schmelze mit einer Geschwindigkeit von kleiner als ca. 35°C pro Minute abgekühl, wobei die spontane Kristallisation auftritt. Vorteilhaft wird das spontan kristallisierte Material einem üblichen Temperungsprozeß unterzogen. Das erfolgt im Temperaturbereich von ca. 600 bis 1200°C, in Abhängigkeit von der chemischen Zusammensetzung und der zu erzeugenden Kristallphase, um den kristallinen Anteil – in der Regel handelt es sich dabei um die kristalline Hauptphase – noch weiter zu erhöhen. Der Zusammenhang von chemischer Zusammensetzung und Kristallphase wurde bereits weiter oben generell dargestellt. Es treten durch die erfindungsgemäße Behandlung die Kristallphasen des Rhenanits, der Phase „A“, Mischkristalle der Phase „A“, der Phase „X“, Mischkristalle der Phase „X“, Glaserit und/oder kristallines Kaliumsulfat in Erscheinung.

Für das erfindungsgemäße Verfahren vorteilhaft ist es, P₂O₅ in Form von Phosphorsäure einzusetzen.

Eine vorteilhafte Materialform ist die Granulatform, so daß das aus der Schmelze abgekühlte und gegebenenfalls getemperte Material mittels üblicher Verfahren zerkleinert und klassiert wird.

Wenn der Gehalt an Na₂SO₄ und/oder K₂SO₄ etwa gleich oder größer als 3 Massanteile in % im Ausgangsgemenge beträgt, ist es vorteilhaft, das Granulat einer Behandlung mit destilliertem Wasser über einen Zeitraum von 0,1 bis 10 Stunden bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei ca. 80 bis 100°C auszusetzen. Dadurch wird eine Erhöhung der inneren Oberfläche des Materials erreicht, was sich in einer Erhöhung der Löslichkeit ausdrückt, und der Sulfatanteil kann, – wenn er nicht erwünscht ist –, reduziert werden. Darüber hinaus kann das auf diese Weise zurückgewonnene Sulfat dem Verarbeitungsprozeß wieder zugeführt werden.

Wie bereits ausgeführt, kann das neue schnell lösliche Material als resorbierbares Knochenersatzmaterial eingesetzt werden oder auch zur Bindegewebsinduktion.

Hierbei ist es zweckmäßig, Granulat in gewünschter Körnung in die entsprechenden Körperregionen, z. B. postoperative Hohlräume im menschlichen oder tierischen Körper, einzubringen, wobei dies auch im Gemisch mit anderen Stoffen erfolgen kann, z. B. mit weniger schnell löslichen biokompatiblen Materialien gem. DD 258 713, Trägerfolien usw. Beim Einsatz zur Bindegewebsinduktion entscheidet ebenfalls zunächst die konkrete gewählte Zusammensetzung über den Erfolg der Behandlung; es können jedoch auch Gemische mit anderen Stoffen, die bekanntermaßen zu keiner Knochenanlagerung führen, in diesem Fall zur Anwendung gebracht werden.

Das Material kann auch zur Beschichtung von Implantatformkörpern für den Hartgewebeersatz, bestehend aus Metallen oder Legierungen und/oder Keramiken, vorzugsweise Al_2O_3 -Keramiken eingesetzt werden, damit würde es zu einer verbesserten und vor allem schnelleren Einheilungsphase beitragen.

Es wurde weiterhin gefunden, daß die erfindungsgemäßen Materialien mit schneller Löslichkeit in der eingangs beschriebenen Zusammensetzung einschließlich der vorteilhaften Zusammensetzungsbereiche besonders erfolgreich als Düngemittel eingesetzt werden können. Gegenüber den herkömmlichen Düngemitteln weisen sie einen verminderen Phosphatgehalt auf und sind wegen ihrer verzögerten Phosphatsfreisetzung für nahezu alle Anwendungsfälle besonders vorteilhaft. Das Problem der „Überdüngung“ kann bei den erfindungsgemäßen Materialien kaum auftreten. Wegen der guten Schmelz- und Gießbarkeit lassen sich ohne größeren Aufwand entsprechend leicht granulierbare Endprodukte herstellen. Die erfindungsgemäßen Materialien können mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen sowie mit bekannten Düngemitteln, insbesondere Stickstoffträgern, kombiniert werden und mittels bekannter Methoden als Staub (Suspension) oder Granulat auf bzw. in den Boden eingebracht werden.

Als Spurenelemente für Düngemittel kommen im erfindungsgemäßen Material folgende Spurennährstoffe in Betracht: Bor, Kupfer, Mangan, Zink, Eisen, Kobalt, Molybdän. Die erfindungsgemäßen Düngemittel eignen sich besonders für intensiv bebaute Böden, da es jenen besonders an Kalium, Phosphor und Magnesium, gelegentlich auch an Schwefel mangelt. Da es üblich ist, Schwefel als sog. „Kopfdünger“ einzusetzen, kommt die im erfindungsgemäßen Material vorliegende Form des Schwefels, die Möglichkeit einer schnellen Freisetzung, besonders der schwefelhaltigen Kaliumkomponente, dem Anwendungsgebrauch entgegen. (Bei Implantation von derartigen Materialien in lebende Organismen ist hingegen, die Natriumkomponente bevorzugt einzusetzen).

Die Anwendung als Düngemittel konzentriert sich auf Kleingärten, Wein- und Obstanbau, jedoch wäre es ebenso günstig für Ackerbohnen und Roggen, da hier vergleichsweise viel Calcium dem Boden entzogen wird und calciumreiche Düngemittel ebenfalls aus dem erfindungsgemäßen Zusammensetzungsfeld ableitbar sind.

Obwohl vorzugsweise lediglicher Grunddünger vor der Aussaat ausgebracht wird, empfiehlt es sich auch, den erfindungsgemäßen Depotdünger so anzuwenden. Die auszubringenden Mengen lassen sich auf der Basis der jeweiligen Bodenanalyse im Zusammenhang mit den getesteten Löslichkeiten der Materialien ermitteln (vergl. auch die unten folgenden Analysewerte der Schnellmethode zur Bestimmung der Löslichkeit).

Weiterhin wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Materialien mit schneller Löslichkeit in der eingangs beschriebenen Zusammensetzung einschließlich der vorteilhaften Zusammensetzungsbereiche erfolgreich als Futtermittelzusatz eingesetzt werden können. Gegenüber herkömmlichem Futtermittelzusatz auf Basis von Metaphosphatgläsern werden durch verringerten aber ausreichenden Phosphatgehalt, der langsam im tierischen Körper umgesetzt wird, vorteilhafte Wirkungen erzielt.

Insbesondere günstig ist die Form des Subkutan-Implantatkörpers, der zusätzlich noch die Spurenelemente wie Kupfer, Kobalt und/oder Selen in gewünschter Menge enthält, d.h., die Konzentration dieser Bestandteile kann im Implantatkörper durchaus höhere Werte im Prozentbereich einschließen.

Die erfindungsgemäßen Futtermittel können weiterhin übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe sowie bekannte Futtermittel in sinnvollen Beimischungen enthalten. Sie können als Pellets oder in Suspension in einer Flüssignahrung verabreicht werden; vorteilhaft können sie jedoch in der bereits genannten Subkutan-Implantatkörperform und damit gezielt zur Behandlung von Magelerscheinungen in der Tierproduktion verwendet werden. Die Anwendungsmengen können entsprechend den Erfordernissen aus den weiter unten gegebenen Lösungsversuchen grob ermittelt werden. Je höher jedoch der Spurelementezusatz gewählt wird, um so stärker treten veränderte (verzögerte) Lösungsmechanismen auf, die in entsprechenden Abschätzungen Berücksichtigung finden müssen.

Um einen Vergleich zur In-vitro-Löslichkeit verschiedener Substanzen ziehen zu können, wurden zwei verschiedene Wege beschritten, einmal die Löslichkeit in einer Differenzialkreislaufzelle und zum anderen eine Schnellmethode, die hier zur Kenntnis gegeben werden soll:

Das zu untersuchende Material wird zerkleinert, und die für die Bestimmung gewählte Kornfraktion von 315–400 µm wird entnommen. Das Probematerial wird mit Ethanol gewaschen und anschließend bei 110°C getrocknet. Es werden 10 Proben von jeweils ca. 2 g der Untersuchungsubstanz auf der Analysenwaage eingewogen. Bidestilliertes Wasser wird auf 37°C erhitzt und jeweils 200 ml im Becherglas werden mit den eingewogenen ca. 2 g versetzt. Diese Probe bleibt 24 h im Brutschrank bei 37°C, abgedeckt mit einem Uhrglas, stehen. Nach dieser Zeit werden die Proben in vorher ausgewogene Fritten quantitativ überführt. Danach werden die Filter mit der Probensubstanz bei 110°C getrocknet. Nach dem Abkühlen im Exikator erfolgt die erneute Wägung zur Ermittlung des Gewichtsverlustes nach: (Einwaage in mg – Auswaage in mg) * 1 000/Einwaage in mg = Ergebnis in mg Substanzverlust/g Einwaage

Sodann wird die Standardabweichung berechnet.

Nach dieser Methode ergeben sich folgende Werte:

Material bzw. Material-Code*)		mg Substanzverlust/g Einwaage
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Charge 1	3,1 ± 0,39
	Charge 2	3,0 ± 0,63
	Charge 3	2,9 ± 0,60
	Charge 4	2,2 ± 0,16
$4\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$	Charge 1	1,8 ± 0,72
a	Charge 1	5,9 ± 0,27
	Charge 2	6,6 ± 0,55
	Charge 3	6,2 ± 0,28
b		5,7 ± 0,84
c		14,7 ± 0,77
d	Charge 1, unbehandelt	93,6 ± 3,57
	Charge 2, unbehandelt	87,6 ± 1,22
	Charge 1, behandelt	23,1 ± 1,23
e	unbehandelt	36,6 ± 1,68
	behandelt	3,8 ± 0,77
f	(glasig, abgeschreckt)	54,9 ± 7,12
g		9,8 ± 1,98
o	Charge 10, unbehandelt	188,0 ± 0,99 (n = 5)
p	Charge 10, unbehandelt	244,9 ± 0,5 (n = 6)

*) Zusammensetzungen siehe Tabelle 1

Nach den Ergebnissen der Schnellmethode zur Bestimmung der Löslichkeit zeichnet es sich ab, daß man eine Grobeinteilung der Materialien nach den Hauptkristallphasen vornehmen kann:

Rhenanit bzw. Mischkristalle des Rhenanits	ca. 3 ... 10 mg/g
Phase „A“ bzw. Mischkristalle der Phase „A“	ca. 1 ... 4 mg/g
Phase „X“ bzw. Mischkristalle der Phase „X“	ca. 7 ... 15 mg/g.

Unter dem Zusatz der Sulfatanteile bzw. nach Durchführung einer entsprechenden Behandlung (Auslaugung) von Materialien mit hohen Sulfatanteilen besitzt diese Einteilung dann natürlich keine Gültigkeit mehr; diese Werte werden dann wunschgemäß noch erheblich übertroffen.

Festzustellen bleibt jedoch generell, daß insbesondere Materialien, die die (neue) Phase „X“ bzw. Mischkristalle der Phase „X“ enthalten, sich für die Herstellung der reinen und der mit Sulfatanteilen versehenen Mischschmelzen und daraus gewonnenen Produkten besonders gut eignen. Dies drückt sich u.a. in der guten Gießbarkeit der Schmelzen, der Homogenität der Materialien, der Auslaugfähigkeit bei Anwesenheit von Sulfaten etc. aus.

Ausführungsbeispiele

Die vorangestellten Ausführungen, die lediglich den vollen Umfang der Erfindung erkennen lassen, werden im folgenden durch wenige Beispiele konkreter erläutert. Die in der Tabelle 1 genannten Ansätze wurden geschmolzen und entsprechend der nachfolgenden Anwendungstests zerkleinert. Es wurden die kristallinen Phasen bestimmt, die Löslichkeit nach der beschriebenen Schnellmethode und in der Differentialkreislaufzelle getestet. Ein Teil dieser Ergebnisse wurde bereits im vorangestellten Abschnitt dargestellt.

Im folgenden werden nun Beispiele zu einigen Untersuchungen im Hinblick auf die Anwendung gegeben.

Tabelle 1 – Liste der Zusammensetzungsbeispiele:

Code-Bezeichnung	Oxid-Zusammensetzung in Ma.-%						
	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O	P ₂ O ₅	SiO ₂	Zusätze
a	24,0	5,4	8,3	13,3	40,1	8,9	–
b	25,11	5,52	13,70	6,94	41,48	7,38	–
c	31,5	–	8,3	13,3	40,1	8,9	–
d	24,0	5,4	8,3	13,3	40,1	8,9	10 Na ₂ SO ₄
e	25,11	5,52	13,70	6,94	41,48	7,38	10 Na ₂ SO ₄
f	26,63	6,04	9,27	14,12	34,05	9,05	–
g	18,68	6,73	10,32	15,64	38,63	10,00	–
h	25,76	4,64	11,27	17,48	40,85	–	–
i	25,76	4,64	11,27	17,48	40,85	–	8 Na ₂ SO ₄
j	32,75	–	13,7	6,94	41,48	7,38	–
k	32,75	–	13,7	6,94	41,48	7,38	4 Na ₂ SO ₄
l	24,35	5,52	8,84	13,54	40,54	7,21	–
m	24,35	5,52	8,84	13,54	40,54	7,21	4 K ₂ SO ₄
n	24,35	5,52	8,84	13,54	40,54	7,21	10 K ₂ SO ₄

Fortsetzung der Tabelle I

Code-Bezeichnung	Oxid-Zusammensetzung in Ma.-%						Zusätze
	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O	P ₂ O ₅	SiO ₂	
o	24,35	5,52	8,84	13,54	40,54	7,21	30 Na ₂ SO ₄
p	24,0	5,4	8,3	13,3	40,1	8,9	20 Na ₂ SO ₄
q	24,0	5,4	8,3	13,3	40,1	8,9	10 Na ₂ SO ₄ und 10 K ₂ SO ₄
r	24,35	5,52	8,84	13,54	40,54	7,21	4,5 Na ₂ SO ₄ und 4,5 K ₂ SO ₄
s	25,76	4,64	11,27	17,48	40,85	—	3 Na ₂ SO ₄ und 18 K ₂ SO ₄

Beispiel 1

Ein Material der Zusammensetzung g wurde nach dem Schmelzen und Abkühlen unter normalen Bedingungen zerkleinert. Eine Kornfraktion von 200 bis 500 µm wurde ausgewählt für die nachfolgenden Tierversuche. Das Material wurde sowohl subkutan als auch in den Knochen von Ratten und Kaninchen implantiert. Nach 4, 8 und 12 Wochen Liegezeit war das Material in beiden Fällen noch nachweisbar, obwohl der Mengenanteil bzw. die Korngröße beträchtlich abgenommen hatten. Im Knochengewebe wurde das Material direkt von Knochengewebe kontaktiert, während bei der Subkutimplantation eine feste bindegewebige Einscheidung impliziert worden war.

Beispiel 2

Ein Material der Zusammensetzung f wurde geschmolzen, zu einer Platte vergossen und nach dem langsamen Abkühlen im Ofen zerkleinert. Das Granulat der Kornfraktion von 200 bis 500 µm wurde analog zum Beispiel 1 implantiert. Die histologischen Untersuchungen ergaben, daß das Material – wie alle implantierten Materialien überhaupt – entzündunglos einheilte. In diesem Falle zeigte sich ferner, daß das Material im Knochengewebe nach 12 bzw. 20 Wochen vollständig resorbiert war. Hingegen konnten Partikelreste im Bindegewebe nach Subkutimplantation nachgewiesen werden.

Beispiel 3

Analog zu Beispiel 2 wurde Material der Zusammensetzung a hergestellt und implantiert. Während im Knochen noch Reste des implantierten Granulats nach 15 Wochen nachweisbar waren, war es im Subkutangewebe nach dieser Zeit bereits vollständig resorbiert worden.

Beispiel 4

Ein Material der Zusammensetzung d wurde bei 1500 °C geschmolzen, zu einer Platte vergossen, die anschließend nach dem Abkühlen zerkleinert wurde. Das daraus hergestellte Granulat der Kornfraktion von 200–500 µm wurde einmal vorbehandelt, d.h., bei 90 °C 30 min lang in dest. Wasser gekocht, und zum anderen unbehandelt in Versuchsschweine in den Knochen implantiert. Nach 20 Wochen Liegedauer waren beide Materialien vollständig resorbiert. Es wurde jedoch keine Knochenbildung an diesen Stellen impliziert, wodurch sich das Material zur Auffüllung von Hohlräumen eignet, bei denen lediglich Bindegewebe induziert werden soll.

Beispiel 5

Die Materialherstellung und die tierexperimentelle Testung erfolgte exakt nach Beispiel 4.

In beiden Fällen wurde jedoch 55 Ma.-% des erfindungsgemäßen Materials mit 45 Ma.-% eines oberflächenmodifizierten Tricalciumphosphat (TCP)-Granulats (entsprechend WP-DD 258 713 A 3) vermischt und implantiert.

In diesen Fällen zeigte sich eine Knochenbildung in den künstlich gesetzten Defekten, wobei noch Reste des TCP nach diesem Zeitraum von 20 Wochen noch nachweisbar waren. Allerdings sind diese Implantatreste vergleichsweise extrem gering als im Falle der Auffüllung der Knochendefekte mit reinem oberflächenmodifizierten TCP.

Durch diese kombinierte Anwendung ist der Knochen nach einer entsprechenden Einheilphase voll funktionsfähig.